

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

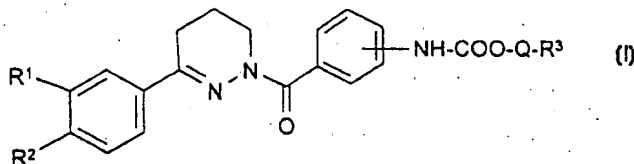


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 273/04, 401/12, A61K 31/50, 31/501, A61P 19/10, 11/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/26201 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08047 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1999 (23.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 50 701.1 4. November 1998 (04.11.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und - (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	

(54) Title: BENZOYLPYRIDAZINES

(54) Bezeichnung: BENZOYLPYRIDAZINE



(57) Abstract

The invention relates to benzoyl pyridazine derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and Q have the meaning defined in claim 1. Said derivatives have a phosphodiesterase IV inhibiting effect and can be used in the treatment of osteoporosis, tumors, cachexia, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, inflammatory processes, allergies, asthma, autoimmune diseases and AIDS.

(57) Zusammenfassung

Benzoylpyridazinderivate der Formel (I), worin R¹, R², R³, und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von Osteoporose, Tumoren, Kachexie, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Diabetes mellitus, entzündlicher Prozesse, Allergien, Asthma, Autoimmunerkrankungen und AIDS eingesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

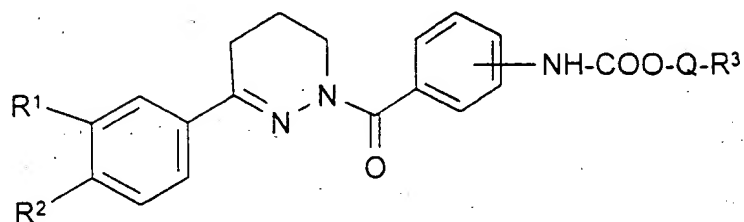
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TC	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Benzoylpyridazine

Die Erfindung betrifft Benzoylpyridazinderivate der Formel I

5



10

worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander $-OH$, OR^5 , $-S-R^5$,
 $-SO-R^5$, $-SO_2-R^5$ oder Hal,

15

R^1 und R^2 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,

R^3 NH_2 , NHA, NAA' oder einen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4
 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-
 oder dreifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann,

20

Q fehlt oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-10 C-
 Atomen,

25

R^5 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-
 Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,
 das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann
 und

30

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med.Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

Andere Arylalkanoylpyridazine sind z.B. aus der DE 196 32 549 bekannt.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

15

Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., Nature Medicine, **1**, 244-248 (1995)).

Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim. biophys. Acta **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax, **46**, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

25

Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstract der American Society for Bone and Mineral Research 18th annual meeting, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

30

Die Verbindungen zeigen außerdem eine hemmende Wirkung auf die Bildung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen.

35

Sie können zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Tumoren, Kachexie, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, atopische Dermatitis, Diabetes mellitus, Ulzerative Kolitis und AIDS eingesetzt werden.

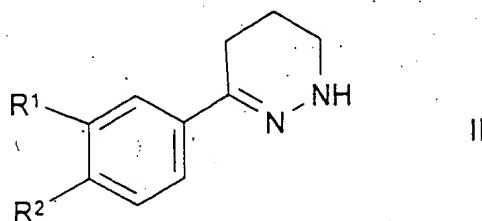
Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen, Multiplesklerose oder rheumatoider Arthritis kann analog den Methoden von N. Sommer et al., Nature Medicine, **1**, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol., **100**, 126-132 (1995) bestimmt werden.

Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

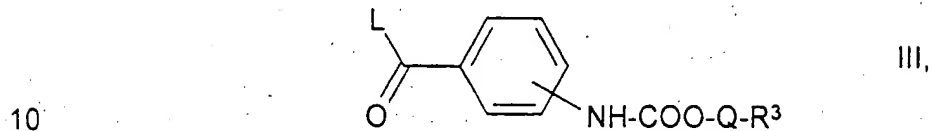
Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 und R^2 die angegebenen in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel III



worin

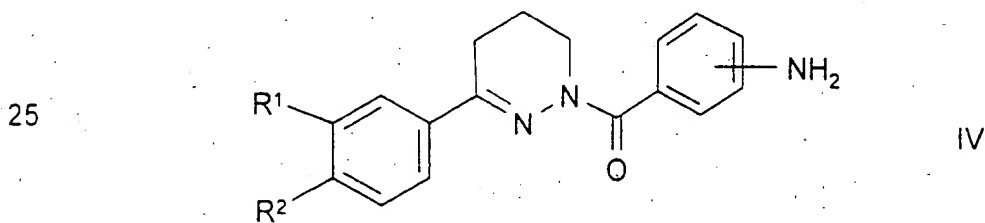
15 Q und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

20

daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

30

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



worin

R^3 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe
bedeutet,

5

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , Q und L die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15

Die Verbindungen der Formel I können ein chirales Zentrum aufweisen und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z. B. die R,S-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

Unter Solvaten versteht man z.B. die Hydrate oder Alkoholate der Verbindungen der Formel I.

20

A und A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

25

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

30

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl.

35

Alkylencycloalkyl hat vorzugsweise 4-8 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl und Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Me-

thylencyclopentyl und Methylencyclohexyl, ferner auch für Methylen-cycloheptyl.

5 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Iso-butenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

10 Alkylen ist unverzweigt oder verzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, ferner bevorzugt Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, ferner Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Die Reste R^1 und R^2 können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CH_3$, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Besonders bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.
20 R^1 bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Isopropyl. R^2 bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl.

25 Q bedeutet vorzugsweise z.B. eine Bindung, Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen.

Heterocyclus bedeutet vorzugsweise z.B. Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl oder Pyrrolidinyl.

30 Der Rest R^3 bedeutet vorzugsweise weiterhin Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Diethylamino oder N-Methyl-piperidin-4-yl.

35 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

5 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10 in Ia R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander OA,
Q Alkylen mit 1-6 C-Atomen und
 R^3 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
oder A substituiertes Piperidinyl, Pyrazinyl oder Pyrrolidinyl,

15 bedeuten;

in Ib R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander OA,
Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen und
 R^3 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
20 oder A substituiertes Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,
NH₂, NHA oder NAA',

bedeuten;

in Ic R^1 und R^2 zusammen -O-CH₂-O-,
25 Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen und
 R^3 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
oder A substituiertes Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,
NH₂, NHA oder NAA',

bedeuten.

30

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch

35

von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 In den Verbindungen der Formeln II und IV haben R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

10 In den Verbindungen der Formeln III und V steht Q vorzugsweise für Methyl- oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

R^3 hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

15 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

25 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

30 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

35 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
5 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide
10 wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

15 Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
20 So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

25 In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der
30 Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

35 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-

men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere 5 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 10 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 15 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder - 20 carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht- 25 chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, 35 enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Allergien, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen finden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Ge-

sundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet.

10

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

15

Die Formel I umschließt alle Stereoisomeren und deren Gemische, z.B. die Racemate.

20

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

25

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

30

Beispiel 1

35

Eine Lösung von 1,40 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin ("AB") in 80 ml Dichlormethan und 0,8 ml Pyridin wird mit 0,9 g Chlorameisensäuredimethylaminopropylester in 15 ml Dichlormethan versetzt und 2 Stunden nachgerührt. Man arbeitet

wie üblich auf und erhält 1,6 g {4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hemifumarat, F. 193°.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von "AB"

mit Chlorameisensäure-(N-methylpiperidin-4-yl)-ester:

10 {4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(N-methylpiperidin-4-yl)-ester, Hydrochlorid, F. 243°.

Analog erhält man durch Umsetzung

15 von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin

mit Chlorameisensäuredimethylaminopropylester

20 {4-[3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hydrochlorid, F. 213°.

Analog erhält man durch Umsetzung

25 von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin

mit Chlorameisensäuredimethylaminopropylester

30 {3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Fumarat, F. 181°.

Beispiel 2

35 Analog Beispiel 1 erhält man die Verbindungen

{3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hydrochlorid, F. 235°;

5 {3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(N-methylpiperidin-4-yl)-ester,

10 {3-[3-(3-Propyloxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hydrochlorid, F. 189°;

15 {4-[3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hydrochlorid, F. 175°;

{4-[3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(N-methylpiperidin-4-yl)-ester, Fumarat, F. 202°;

20 {3-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Hydrochlorid, F. 204°;

25 {4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester, Fumarat, F. 180°.

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

20 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

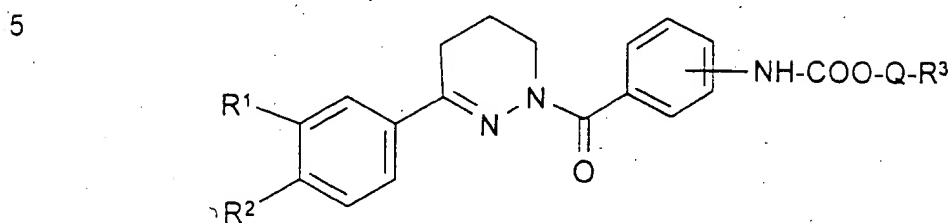
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

15 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander -OH, OR^5 , -S- R^5 ,
-SO- R^5 , -SO₂- R^5 oder Hal,

20 R^1 und R^2 zusammen auch -O-CH₂-O-,

25 R^3 NH₂, NHA, NAA' oder einen gesättigten Heterocyclus
mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert
oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A und/oder OA
substituiert sein kann,

30 Q fehlt oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-
10 C-Atomen,

35 R^5 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-
8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-
Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome
substituiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

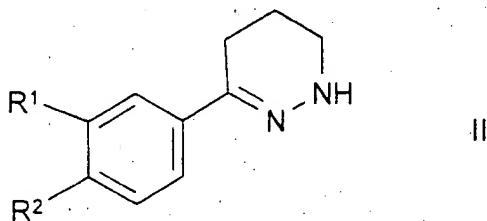
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- 5 (a) {4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester;
- 10 (b) {4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(N-methylpiperidin-4-yl)-ester;
- 15 (c) {4-[3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester;
- 20 (d) {3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl]-phenyl}-carbaminsäure-(3-dimethylaminopropyl)-ester;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II
- 25

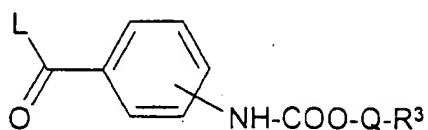


worin

- 35 R¹ und R² die angegebenen in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

5



III,

worin

10

Q und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

15

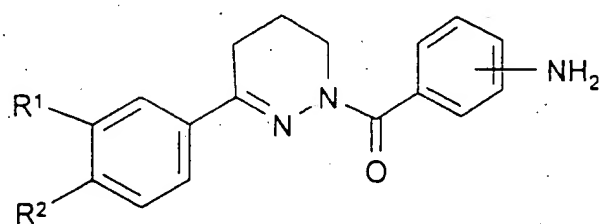
umsetzt,

oder

20

daß man eine Verbindung der Formel IV

25

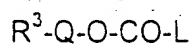


IV

worin

30

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



V

35

worin

R^3 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe
bedeutet,

5 umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Be-
handeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch
gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach An-
spruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze
zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-
flüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform
15 bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt
an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1
und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Osteoporose, Tumoren,
Kachexie, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose,
Diabetes mellitus, ulzerative Kolitis, entzündlichen Krankheiten, Aller-
25 gien, Asthma, Autoimmunerkrankungen, AIDS und Transplantat-
abstoßungsreaktionen.

7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch un-
bedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

30 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/-
oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines
Arzneimittels.

35

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten:

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/08047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D273/04 C07D401/12 A61K31/50 A61K31/501 A61P19/10
A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 06704 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); R) 19 February 1998 (1998-02-19) the whole document	1-9
A	COMBS D W ET AL: "NONSTEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR LIGANDS. 1. 3-ARYL-1-BENZOYL-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDAZINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 38, no. 25, page 4878-4879 XP002047380 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2000

Date of mailing of the international search report

14/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/08047

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 01412 A (ORTHO PHARMA CORP ; COMBS DONALD W (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) the whole document ----	1-9
Y	EP 0 738 715 A (MERCK PATENT GMBH) 23 October 1996 (1996-10-23) the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9806704 A	19-02-1998	DE 19632549 A	19-02-1998
		AU 4013397 A	06-03-1998
		CN 1227547 A	01-09-1999
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999
		PL 331557 A	19-07-1999
WO 9401412 A	20-01-1994	AU 668206 B	26-04-1996
		AU 4667093 A	31-01-1994
		BR 9306661 A	08-12-1998
		CA 2139307 A	20-01-1994
		EP 0650480 A	03-05-1995
		HU 68424 A	28-06-1995
		JP 7508987 T	05-10-1995
		NZ 254534 A	19-12-1997
		US 5684151 A	04-11-1997
EP 0738715 A	23-10-1996	DE 19514568 A	24-10-1996
		AU 705025 B	13-05-1999
		AU 5071196 A	31-10-1996
		CA 2174472 A	21-10-1996
		CN 1142493 A	12-02-1997
		CZ 9601132 A	13-11-1996
		HU 9601034 A	30-12-1996
		JP 8291145 A	05-11-1996
		NO 961578 A	21-10-1996
		SK 48796 A	05-02-1997
		ZA 9603154 A	06-12-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08047

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D273/04 C07D401/12 A61K31/50 A61K31/501 A61P19/10
A61P11/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 06704 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); R) 19. Februar 1998 (1998-02-19) das ganze Dokument	1-9
A	COMBS D W ET AL: "NONSTEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR LIGANDS. 1. 3-ARYL-1-BENZOYL-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDAZ INES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 38, Nr. 25, Seite 4878-4879 XP002047380 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 99/08047

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 01412 A (ORTHO PHARMA CORP ;COMBS DONALD W (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20) das ganze Dokument ---	1-9
Y	EP 0 738 715 A (MERCK PATENT GMBH) 23. Oktober 1996 (1996-10-23) das ganze Dokument -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08047

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9806704 A	19-02-1998	DE 19632549 A	19-02-1998
		AU 4013397 A	06-03-1998
		CN 1227547 A	01-09-1999
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999
		PL 331557 A	19-07-1999
WO 9401412 A	20-01-1994	AU 668206 B	26-04-1996
		AU 4667093 A	31-01-1994
		BR 9306661 A	08-12-1998
		CA 2139307 A	20-01-1994
		EP 0650480 A	03-05-1995
		HU 68424 A	28-06-1995
		JP 7508987 T	05-10-1995
		NZ 254534 A	19-12-1997
		US 5684151 A	04-11-1997
EP 0738715 A	23-10-1996	DE 19514568 A	24-10-1996
		AU 705025 B	13-05-1999
		AU 5071196 A	31-10-1996
		CA 2174472 A	21-10-1996
		CN 1142493 A	12-02-1997
		CZ 9601132 A	13-11-1996
		HU 9601034 A	30-12-1996
		JP 8291145 A	05-11-1996
		NO 961578 A	21-10-1996
		SK 48796 A	05-02-1997
		ZA 9603154 A	06-12-1996